

ГЛАВА 35 НОВООБРАЗОВАНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

35.1. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К КЛАССИФИКАЦИИ ОПУХОЛЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Среди первичных опухолей ЦНС наиболее часто встречаются глиомы, менингиомы и аденомы гипофиза. Подавляющее большинство составляют глиомы, опухоли обладающие клеточным составом, имеющим гистологически сходные черты с нормальными глиальными клетками (астроцитами, олигодендроцитами и эпендимальными клетками) и внутримозговой рост. В случае наличия нейронального компонента такие опухоли классифицируются как глионейрональные. С введением в практику новой гистологической классификации опухолей ЦНС (ВОЗ 2021 г.), систематика глиом претерпела значительные изменения, связанные с внедрением молекулярно-генетических показателей.

Среди внеозговых опухолей наиболее распространены менингиомы. Аденомы гипофиза составляют большинство опухолей sellarной области.

Более редкими вариантами опухолей ЦНС являются эмбриональные опухоли, опухоли пинеальной области, опухоли черепных и параспинальных нервов, мезенхимальные неменинготелиальные опухоли, меланоцитарные опухоли, гематолимфоидные опухоли, герминоклеточные опухоли и опухоли sellarной области не относящиеся к аденомам гипофиза.

Вторичные опухоли ЦНС включают метастазы в вещество и оболочки головного и спинного мозга различных солидных опухолей.

В таблице 1 представлена современная классификация новообразований ЦНС.

Таблица 1. Классификация опухолей центральной нервной системы (ВОЗ, 2021 г.)

Гистологическая форма новообразования	Код ICD-O
Глиомы, глионейрональные и нейрональные опухоли	
<i>Диффузные глиомы взрослого типа (adult-type)</i>	
Астроцитомы, IDH-мутантная G2	9400/3
Астроцитомы, IDH-мутантная G3	9401/3
Астроцитомы, IDH-мутантная G4	9445/3
Олигодендроглиома, IDH-мутантная, с коделецией 1p/19q G2	9450/3
Олигодендроглиома, IDH-мутантная, с коделецией 1p/19q G3	9451/3
Глиобластома, IDH дикий тип (G4)	9440/3
<i>Диффузные низкоккачественные глиомы детского типа (pediatric-type)</i>	
Диффузная астроцитомы, MYB- или MYBL1-измененная (C71-C72)	9421/1
Ангиоцентрическая глиома	9431/1

Продолжение таблицы 1

Гистологическая форма новообразования	Код ICD-O
Полиморфная низкоккачественная нейроэпителиальная опухоль молодых	9413/0
Диффузная низкоккачественная глиома, MAPK pathway-измененная (C71–C72)	9421/1
<i>Диффузные высококкачественные глиомы детского типа (pediatric-type)</i>	
Диффузная срединная глиома, H3 K27-измененная	9385/3
Диффузная полушарная глиома, H3 G34-мутированная	9385/3
Диффузная высококкачественная глиома детского типа, H3-дикий тип и IDH-дикий тип	9385/3
Полушарная глиома младенцев	9385/3
<i>Отграниченные астроцитарные глиомы</i>	
Пилоцитарная астроцитомы (C71–C72)	9421/1
Высоккачественная астроцитомы с пилоидными признаками	9421/3
Плеоморфная ксантоастроцитомы	9424/3
Субэпендимальная гигантоклеточная опухоль	9384/1
Хордоидная глиома	9444/1
Астробластома, MN1-измененная	9430/3
Глионейрональные и нейрональные опухоли	
Ганглиоглиома	9505/1
Десмопластическая младенческая ганглиоглиома / десмопластическая младенческая астроцитомы	9412/1
Дисэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль	9413/0
Диффузная глионейрональная опухоль с признаками олигодендроглиомы и ядерными кластерами	n/a
Папиллярная глионейрональная опухоль	9509/1
Розеткоформирующая глионейрональная опухоль	9509/1
Миксоидная глионейрональная опухоль	9509/1
Диффузная лептоменингеальная глионейрональная опухоль	9509/3
Гангиоцитомы	9492/0
Мультинодулярная и вакуолизирующая нейрональная опухоль	9509/0
Диспластическая мозжечковая гангиоцитомы (болезнь Лермитта – Дюкло)	9493/0
Центральная нейроцитомы	9506/1
Внежелудочковая нейроцитомы	9506/1
Мозжечковая липонейроцитомы	9506/1
Эпендимальные опухоли	
Супратенториальная эпендимомы	9391/3
Супратенториальная эпендимомы, ZFTA fusion-positive	9396/3
Супратенториальная эпендимомы, YAP1 fusion-positive	9396/3

Продолжение таблицы 1

Гистологическая форма новообразования	Код ICD-O
Эпендимома задней черепной ямки	9391/3
Эпендимома задней черепной ямки, группа PFA	9396/3
Эпендимома задней черепной ямки, группа PFB	9396/3
Эпендимома спинного мозга	9391/3
Эпендимома спинного мозга, MYCN-амплифицированная	9391/3
Миксопапиллярная эпендимома	9394/1
Субэпендимома	9383/1
Опухоли сосудистого сплетения	
Папилома сосудистого сплетения	9390/0
Атипическая папилома сосудистого сплетения	9390/1
Карцинома сосудистого сплетения	9390/3
Эмбриональные опухоли	
<i>Медуллобластомы</i>	
Медуллобластома, определяемая генетически:	
Медуллобластома с активацией сигнального каскада WNT	9475/3
Медуллобластома с активацией сигнального каскада SHH и мутацией в гене TP53	9476/3
Медуллобластома с активацией сигнального каскада SHH без мутаций в гене TP53	9471/3
Медуллобластома без активации сигнальных каскадов WNT/SHH	9477/3
Медуллобластома, определяемая гистологически	9470/3
<i>Другие эмбриональные опухоли ЦНС</i>	
Атипичная тератоидная/рабдоидная опухоль	9508/3
Крибриформная нейроэпителиальная опухоль	n/a
Эмбриональная опухоль с многослойными розетками	9478/3
ЦНС нейробластома, FOXR2-активированная	9500/3
Опухоль ЦНС с внутренней тандемной дупликацией BCOR	9500/3
Эмбриональная опухоль ЦНС	9473/3
Опухоли пинеальной области	
Пинеоцитома	9361/1
Опухоль паренхимы шишковидной железы промежуточной дифференцировки	9362/3
Пинеобластома	9362/3
Папиллярная опухоль пинеальной области	9395/3
Десмопластическая миксоидная опухоль пинеальной области, SMARCB1-мутированная	n/a

Продолжение таблицы 1

Гистологическая форма новообразования	Код ICD-O
Опухоли черепных и параспинальных нервов	
Шваннома	9560/0
Нейрофиброма	9540/0
Периневрома	9571/0
Гибридная опухоль оболочки нерва	9563/0
Злокачественная меланотическая опухоль оболочки нерва	9540/3
Злокачественная опухоль оболочки периферического нерва	9540/3
Параганглиома	8693/3
Менингиомы	
Менингиома	9530/0
Мезенхимальные, неменинготелиальные опухоли	
<i>Опухоли мягких тканей</i>	
Фибробластические и миофибробластические опухоли	
Солитарная фиброзная опухоль	8815/1
Сосудистые опухоли	
Артериовенозная мальформация	9123/0
Кавернозная гемангиома	9121/0
Капиллярная гемангиома	9131/0
Гемангиобластома	9161/1
Опухоли скелетной мускулатуры	
Эмбриональная рабдомиосаркома	8910/3
Альвеолярная рабдомиосаркома	8920/3
Рабдомиосаркома, плеоморфный тип	8901/3
Рабдомиосаркома с веретенообразными клетками	8912/3
Опухоли неустановленной дифференцировки	
Внутричерепная мезенхимальная опухоль, <i>FET-CREB fusion-positive</i>	n/a
CIS-реорганизованная саркома	9367/3
Первичная интракраниальная саркома, <i>DICER1</i> -мутированная	9480/3
Саркома Юинга	9364/3
<i>Костно-хрящевые опухоли</i>	
Хондрогенные опухоли	
Мезенхимальная хондросаркома	9240/3
Хондросаркома	9220/3
Низкодифференцированная саркома	9243/3
Нотохордальные опухоли	

Продолжение таблицы 1

Гистологическая форма новообразования	Код ICD-O
Хордома (включая низкодифференцированную хордому)	9370/3
<i>Меланоцитарные опухоли</i>	
Диффузные менингеальные меланоцитарные опухоли	
Менингеальный меланцитоз	8728/0
Менингеальный меланоматоз	8728/3
Отграниченные менингеальные меланоцитарные опухоли	
Менингеальная меланоцитомы	8728/1
Менингеальная меланома	8720/3
Гематолимфоидные опухоли	
<i>Лимфомы</i>	
Первичная диффузная В-крупноклеточная лимфома ЦНС	9680/3
Лимфатоидный гранулематоз G1	9766/1
Лимфатоидный гранулематоз G2	9766/1
Лимфатоидный гранулематоз G3	9766/3
Интравакулярная В-крупноклеточная лимфома	9712/3
<i>Другие редкие лимфомы ЦНС</i>	
MALT лимфома оболочек головного мозга	9699/3
Лимфоплазмочитарная лимфома	9671/3
Фолликулярная лимфома	9690/3
Анапластическая крупноклеточная лимфома (ALK+/ALK-)	9714/3
Т-клеточная лимфома	9702/3
НК/Т-клеточная лимфома	9719/3
Гистиоцитарные опухоли	
Болезнь Розаи – Дорфмана (C96.1)	9749/3
Болезнь Эрдгейм – Честера (C96.1)	9749/3
Ювенильная ксантогранулема	9749/1
Гистиоцитоз из клеток Лангерганса (C96.1)	9751/1
Гистиоцитарная саркома	9755/3
Герминоклеточные опухоли	
Зрелая тератома	9080/0
Незрелая тератома	9080/3
Тератома с соматическим типом малигнизации	9084/3
Герминома	9064/3
Эмбриональная карцинома	9070/3
Опухоль желточного мешка	9071/3

Окончание таблицы 1

Гистологическая форма новообразования	Код ICD-O
Хориокарцинома	9100/3
Смешанная герминоклеточная опухоль	9085/3
Опухоли sellarной области	
Адамантинomatозная краниофарингиома	9351/1
Папиллярная краниофарингиома	9352/1
Питуицитома	9432/1
Зернистоклеточная опухоль sellarной области	9582/0
Веретенклеточная онкоцитома	8290/0

Морфологические коды взяты из международной классификации заболеваний для онкологии (International Classification of Diseases for Oncology) ICD-O. Код /0 применяется для обозначения биологического потенциала доброкачественных опухолей, /1 – для обозначения биологического потенциала опухолей с неопределенным или промежуточным злокачественным потенциалом, код /2 – для обозначения карцином *in situ* и интраэпителиальных новообразований Grade 3, код /3 применяется для злокачественных опухолей. n/a – код недоступен.

35.1.1. Классификация глиом, глионейрональных и нейрональных опухолей.

Данные опухоли классифицируются на основании гистологических и молекулярно-генетических характеристик с определением степени злокачественности (G). Ключевым молекулярно-генетическим фактором является *IDH*-мутация, по признаку наличия этой мутации глиальные опухоли подразделяются на *IDH*-мутированные (астроцитома G2, G3, G4 и олигодендроглиома G2, G3) и опухоли с *IDH*-диким типом (глиобластома G4, диффузная срединная глиома, диффузная полушарная глиома, а также все отграниченные астроцитарные глиомы).

К опухолям ЦНС G1 относят новообразования с низким пролиферативным потенциалом и с минимальной ядерной атипией, которые могут быть излечены путем хирургического удаления.

Опухоли ЦНС G2 характеризуются ядерной атипией, инфильтративным ростом и низким уровнем пролиферативной активности, однако склонны к рецидивированию и трансформации в G3–4 опухоли.

Среди глиом G1–2 выделяются два типа опухолей: диффузные (к которым относятся глиомы взрослого типа, диффузные низкоккачественные и высококачественные глиомы детского типа) и отграниченные (например пилоцитарная астроцитома).

К опухолям ЦНС G3 относятся новообразования с гистологическими признаками злокачественности, включая ядерную атипию и выраженную митотическую активность.

К опухолям ЦНС G4 относят злокачественные новообразования с высоким уровнем митотической активности, очаговыми некрозами и сосудистой (эндотелиальной) пролиферацией. К G4 глиомам могут быть отнесены диффузные астроцитомы *IDH*-дикого типа при выявлении таких молекулярно-генетических характеристик, как амплификация *EGFR*, *TERT*-мутация и *gain 7 / loss 10 (+7/-10)* кариотип

(без учета морфологических признаков) и *IDH*-мутантные астроцитомы с делецией *CDKN2A/B*. Опухоли ЦНС G4 часто проявляются быстрым прогрессированием заболевания и смертельным исходом.

Алгоритм классификации диффузных глиом представлен на рисунке 1.

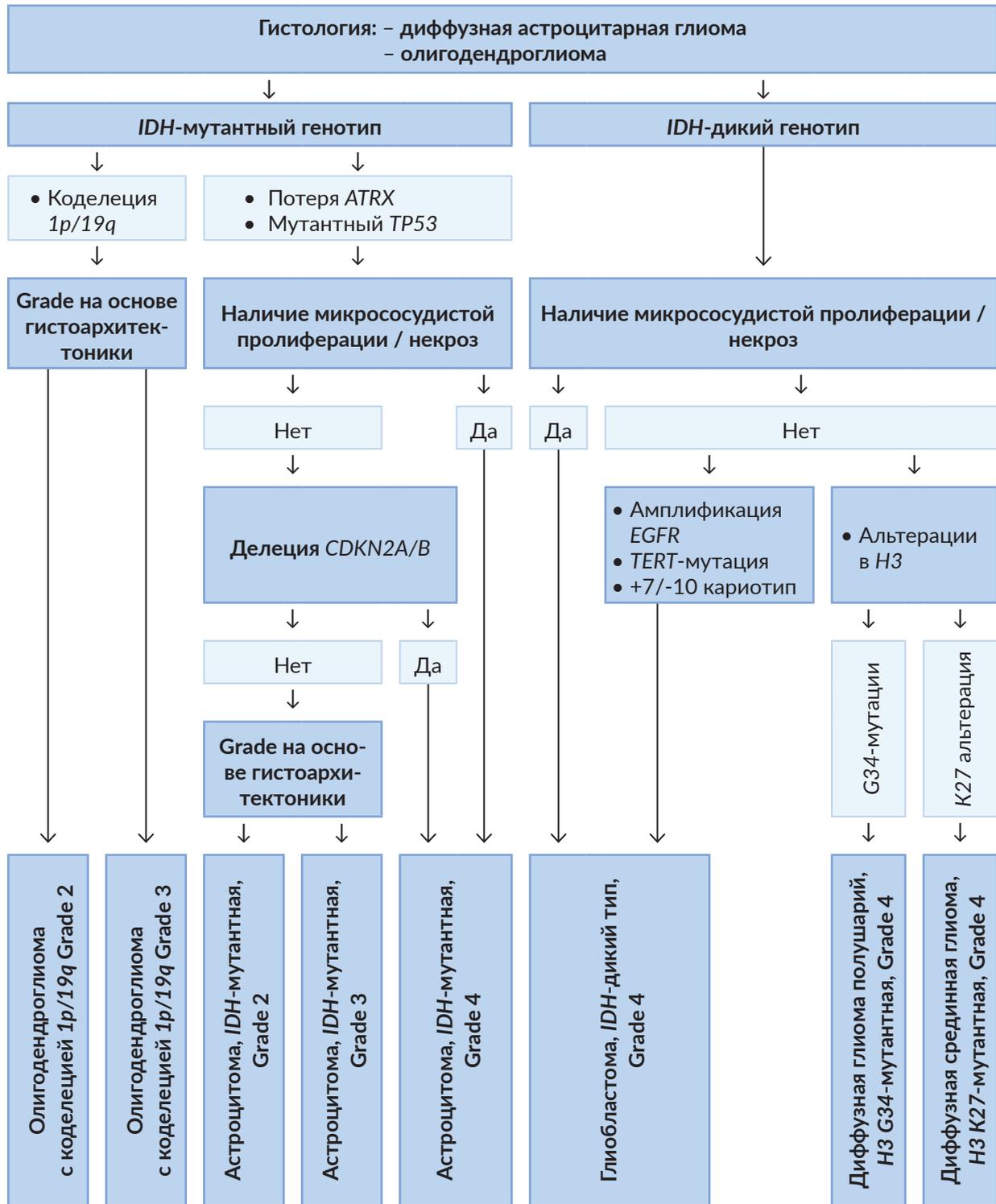


Рисунок 1 – Алгоритм классификации диффузных глиом

35.2. ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

У пациентов с первичными опухолями головного мозга основным прогностическим критерием является гистологический диагноз в соответствии с классификацией опухолей.

Важными прогностическими критериями являются молекулярно-генетические особенности опухоли. В ряде случаев прогноз заболевания зависит не от степени злокачественности, а от локализации опухоли и возможности ее тотального удаления. Кроме того, прогноз заболевания находится в обратной зависимости от возраста и в прямой зависимости от функционального статуса пациентов. Для определения функционального статуса используется шкала Карновского и/или шкала ECOG, при этом также учитывается влияние неврологического дефицита.

35.3. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ

35.3.1. Основные методы обследования при наличии клинических признаков опухоли центральной нервной системы:

- сбор анамнеза и общее физикальное обследование;
- осмотр врача-невролога, врача-нейрохирурга, врача-офтальмолога;
- оценка функционального статуса по шкале Карновского;
- МРТ головного и спинного мозга с контрастным усилением;
- МСКТ головного или спинного мозга с контрастным усилением (при наличии кардиостимуляторов, ферромагнитных имплантов или технической невозможности выполнения МРТ);
- рентгенография органов грудной клетки;
- УЗИ вен нижних конечностей (по показаниям).

35.3.2. В случае затрудненного дифференциального диагноза (воспалительные и дегенеративные заболевания ЦНС, метастатическое поражение и др.), а также в случаях, когда хирургическое удаление опухоли нецелесообразно или невозможно – выполняется биопсия.

35.3.3. Лабораторные исследования:

- определение группы крови, резус-фактора, серореакция на сифилис;
- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- биохимическое исследование крови (общий белок, мочевины, креатинин, билирубин, глюкоза, АлАТ, АсАТ, электролиты – натрий, калий, магний, хлор);
- коагулограмма (по показаниям);
- анализ крови на ВИЧ-инфекцию, маркеры парентеральных гепатитов.

35.3.4. Дополнительные методы обследования:

- ПЭТ/КТ головного мозга (по показаниям);
- при подозрении на метастатический характер опухоли в головном мозге системное обследование выполняется в соответствии с протоколом обследования

у пациентов с невыясненным первичным источником (см. главу «Рак из невыявленного первичного очага»);

МСКТ головного мозга при вовлечении в опухолевый процесс костей черепа (в дополнение к МРТ);

КТА, ангиография (по показаниям);

функциональная МРТ (двигательных зон, речевых зон) и МР-трактография, МРТ-диффузия, МРТ-перфузия, МРТ-спектроскопия (по показаниям);

МРТ всего спинного мозга с контрастным усилением (при подозрении на опухоль с риском диссеминации по оболочкам головного и спинного мозга);

анализ крови на опухолевые маркеры: АФП, β -ХГЧ (при опухолях пинеальной области).

35.4. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

Лечение пациентов с новообразованиями ЦНС проводится в специализированных нейрохирургических и онкологических лечебных учреждениях, а также в общесоматических отделениях при необходимости (терапия соматических осложнений). Стандартными методами лечения опухолей ЦНС в настоящее время являются хирургическое лечение, лучевая терапия, химиотерапия.

Первым этапом проводится хирургическое вмешательство (лечебное или диагностическое). Дальнейшая лечебная программа строится с учетом типа опухоли по классификации новообразований ЦНС, распространенности опухолевого процесса, размеров и локализации, а также объема проведенного оперативного вмешательства.

При низком функциональном статусе пациента (40 и менее по шкале Карновского и ECOG 3–4) и отсутствии перспективы улучшения статуса после нейрохирургического вмешательства, а также при наличии выраженной сопутствующей патологии, которая препятствует проведению специальных методов лечения, консилиумом в составе нейрохирурга, радиационного онколога, химиотерапевта, врача лучевой диагностики, а также врачей смежных специальностей (при необходимости и в зависимости от характера сопутствующей патологии) назначается симптоматическая терапия. Выполнение любого хирургического вмешательства, в том числе диагностического, в данной ситуации нецелесообразно.

При выполнении хирургического вмешательства в нейрохирургических отделениях (по экстренным и срочным показаниям) пациенты направляются для дальнейшего лечения в учреждения онкологического профиля с данными общеклинического обследования, описанием хирургического вмешательства, парафиновыми блоками биоптатов, дооперационной и послеоперационной МРТ и/или КТ в формате DICOM на электронных носителях.

35.4.1. Хирургическое лечение.

Показания к оперативному лечению и объем удаления опухоли ЦНС определяются нейрохирургом. При этом основными задачами являются: обеспечение максимального удаления новообразования с соблюдением принципов анатомии-

ческой и функциональной доступности, установление точного морфологического диагноза, уменьшение эффекта объемного воздействия опухоли на головной мозг и уменьшение дислокации мозга в полости черепа, нормализация или восстановление ликвороциркуляции.

При локализации опухоли в функционально-значимой зоне головного мозга либо в непосредственной близости от такой зоны (корковые центры движений, чувствительности, речи, зрения, а также подкорковые структуры, такие как таламус, гипоталамус, внутренняя капсула, ствол, ножки мозжечка, глубокие мозжечковые ядра) проводится необходимое дообследование (МР-трактография, функциональное МРТ), рассматривается вопрос о выполнении операции с нейрофизиологическим мониторингом, по показаниям — операции в сознании (краниотомия в сознании).

При невозможности хирургического удаления опухоли ввиду анатомической и/или функциональной недоступности, либо отказе пациента от удаления опухоли показано выполнение биопсии, в том числе, путем стереотаксического вмешательства (по показаниям).

В случае высокого риска развития витальных осложнений и необратимого функционального дефицита при выполнении биопсии, консилиумом в составе нейрохирурга, радиационного онколога, химиотерапевта и врача лучевой диагностики решается вопрос о тактике лечения пациента (возможно проведении лучевой терапии без верификации).

При отказе пациента от хирургического вмешательства — решение вопроса о специальном лечении принимается консилиумом в составе нейрохирурга, радиационного онколога, химиотерапевта и врача лучевой диагностики.

При полном или частичном удалении злокачественных супратенториальных диффузных глиальных опухолей головного мозга, либо их рецидивов (морфологически подтвержденных путем срочного гистологического исследования), а также вторичных опухолей головного мозга может проводиться интраоперационная локальная химиотерапия с использованием иммобилизованных форм темозоломида (при диффузных глиальных опухолях и их рецидивах) и цисплатина (при вторичных опухолях головного мозга).

Общие противопоказания к хирургическому вмешательству:

- соматическая патология в стадии декомпенсации;
- наличие гнойно-воспалительных заболеваний с локализацией гнойных очагов в зоне предстоящих хирургических манипуляций (до излечения).

При выполнении хирургического вмешательства по поводу опухолей ЦНС должна быть обеспечена возможность срочного морфологического исследования.

При направлении опухолевого материала на срочное и плановое морфологическое исследование обязательным является указание точного анатомического расположения опухоли в ЦНС.

35.4.2. Предоперационная подготовка.

1. Назначение кортикостероидных препаратов в дозе от 8 до 32 мг в сутки (в пересчете на дексаметазон) в течение 2–3 суток перед хирургическим вмеша-

тельством (доза подбирается в зависимости от выраженности масс-эффекта, наличия перифокального отека и неврологических проявлений). У неврологически стабильных пациентов, в случае подозрения на лимфому ЦНС от назначения глюкокортикостероидов следует воздерживаться до проведения биопсии, рациональной заменой может служить использование осмодиуретиков.

2. При наличии эпилептических приступов и их эквивалентов следует назначить антиконвульсанты.

35.4.3. Объем хирургического вмешательства.

Окончательная оценка объема удаления опухоли проводится по данным послеоперационной МРТ ГМ с контрастным усилением, выполненной в сроки до 48 часов после операции. При невозможности проведения МРТ в сроки до 48 часов, для опухолей без признаков активного роста возможна оценка объема удаления по данным МРТ, проводимого через 4 недели после операции. В ряде случаев МРТ невыполнимо ввиду тяжести состояния пациента, либо имеющих противопоказаний. В данной ситуации обязательно выполнение МСКТ ГМ, при стабилизации состояния выполняется МРТ (не ранее 4 недель с момента операции).

35.4.3.1. Диффузные глиальные опухоли.

В зависимости от данных послеоперационного МРТ выделяются следующие объемы удаления диффузных глиальных опухолей (таблицы 2, 3).

По показаниям выполняются симптоматические операции — восстановление проходимости ликворных путей и др.

Таблица 2. Объем удаления диффузных глиальных опухолей G4 (глиобластомы и астроцитомы G4)

Тип вмешательства	Критерий
Супрамаксимальное удаление	Удаление, выходящее за границы накапливающей контраст области
Полное удаление	Удаление 100 % накапливающей контраст области
Почти полное удаление	Удаление > 95 % накапливающей контраст области, либо остаточный компонент (накапливающий контраст) < 1 см ³
Субтотальное удаление	Удаление 80–95 % накапливающей контраст области, либо остаточный компонент (накапливающий контраст) < 5 см ³
Частичное удаление	Удаление 1–79 % накапливающей контраст области, либо остаточный компонент (накапливающий контраст) более 5 см ³
Биопсия	Взятие вещества опухоли для морфологического исследования без уменьшения опухолевого объема

Таблица 3. Объем удаления диффузных глиальных опухолей G2–3

Тип вмешательства	Критерий
Супрамаксимальное удаление	Удаление, выходящее за границы области с повышенным сигналом в T2/FLAIR последовательностях

Окончание таблицы 3

Тип вмешательства	Критерий
Полное удаление	Удаление 100 % области с повышенным сигналом в T2/FLAIR последовательностях
Почти полное удаление	Удаление > 90 % области с повышенным сигналом в T2/FLAIR последовательностях, либо остаточный компонент < 5 см ³
Субтотальное удаление	Удаление > 40 % области с повышенным сигналом в T2/FLAIR последовательностях, либо остаточный компонент < 25 см ³
Частичное удаление	Удаление 1–39 % накапливающей контраст области, либо остаточный компонент более 25 см ³
Биопсия	Взятие вещества опухоли для морфологического исследования без уменьшения опухолевого объема

35.4.3.2. Менинготелиальные опухоли.

Для формализации объема удаления при менингиомах используется шкала Симпсона:

тип 1 — макроскопически полное удаление опухоли с иссечением твердой мозговой оболочки в месте исходного роста опухоли (матрикс) и резекцией всей пораженной кости;

тип 2 — макроскопически полное удаление с коагуляцией твердой мозговой оболочки в месте исходного роста;

тип 3 — макроскопически полное удаление без иссечения или коагуляция твердой мозговой оболочки в месте исходного роста и/или без резекции всей пораженной кости;

тип 4 — частичное удаление опухоли;

тип 5 — биопсия или декомпрессия.

35.4.4. Специальное лечение в послеоперационном периоде.

Вопрос о проведении послеоперационного специального лечения решается врачом-радиационным онкологом, врачом-химиотерапевтом.

Лучевую терапию начинают на 14–56 сутки после хирургического вмешательства.

Противопоказания к проведению лучевой терапии:

- некупируемая тяжесть состояния пациента;
- отек головного мозга с клиническими признаками дислокации в полости черепа.

Химиотерапия и лучевая терапия являются компонентом лечения при глиальных, нейрональных и смешанных нейронально-глиальных опухолях, эмбриональных опухолях, лимфомах ЦНС, герминоклеточных опухолях ЦНС. В зависимости от нозологической формы опухоли, распространенности и группы риска используются различные режимы химиотерапии.

35.4.5. Показания и методика цитологического исследования спинномозговой жидкости (СМЖ).

Цитологическое исследование СМЖ проводится:

- при опухолях с риском диссеминации по ликворным путям (все эмбриональные опухоли, эпендимомы, герминоклеточные опухоли);
- при лимфомах с поражением ЦНС;
- при клинических признаках лептоменингеального поражения.

Люмбальная пункция для исследования ликвора производится не ранее 2 недель с момента хирургического вмешательства. Для исключения ложноположительных рентгенологических признаков поражения оболочек головного и спинного мозга не рекомендовано выполнять МРТ после проведения люмбальной пункции. Важно учитывать наличие противопоказаний к процедуре (масс-эффект в головном мозге, локализация операционного доступа в проекции стандартного места выполнения люмбальной пункции, гнойно-воспалительные изменения мягких тканей в месте выполнения люмбальной пункции).

У некоторых пациентов возможен интраоперационный забор СМЖ из желудочковой системы головного мозга.

Для проведения цитологического исследования СМЖ желателен забор 10–20 мл жидкости с проведением:

- общего исследования ликвора;
- иммуноцитохимического исследования;
- цитофлуометрии (при подозрении на лимфому).

35.5. ЛЕЧЕНИЕ ДИФFUЗНЫХ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЦНС

Диффузные глиальные опухоли являются разнородной группой и подходы к их лечению базируются на адекватном определении морфологической принадлежности с использованием молекулярно-генетического профилирования, а также на учете индивидуальных факторов пациента (возраст, функциональный статус).

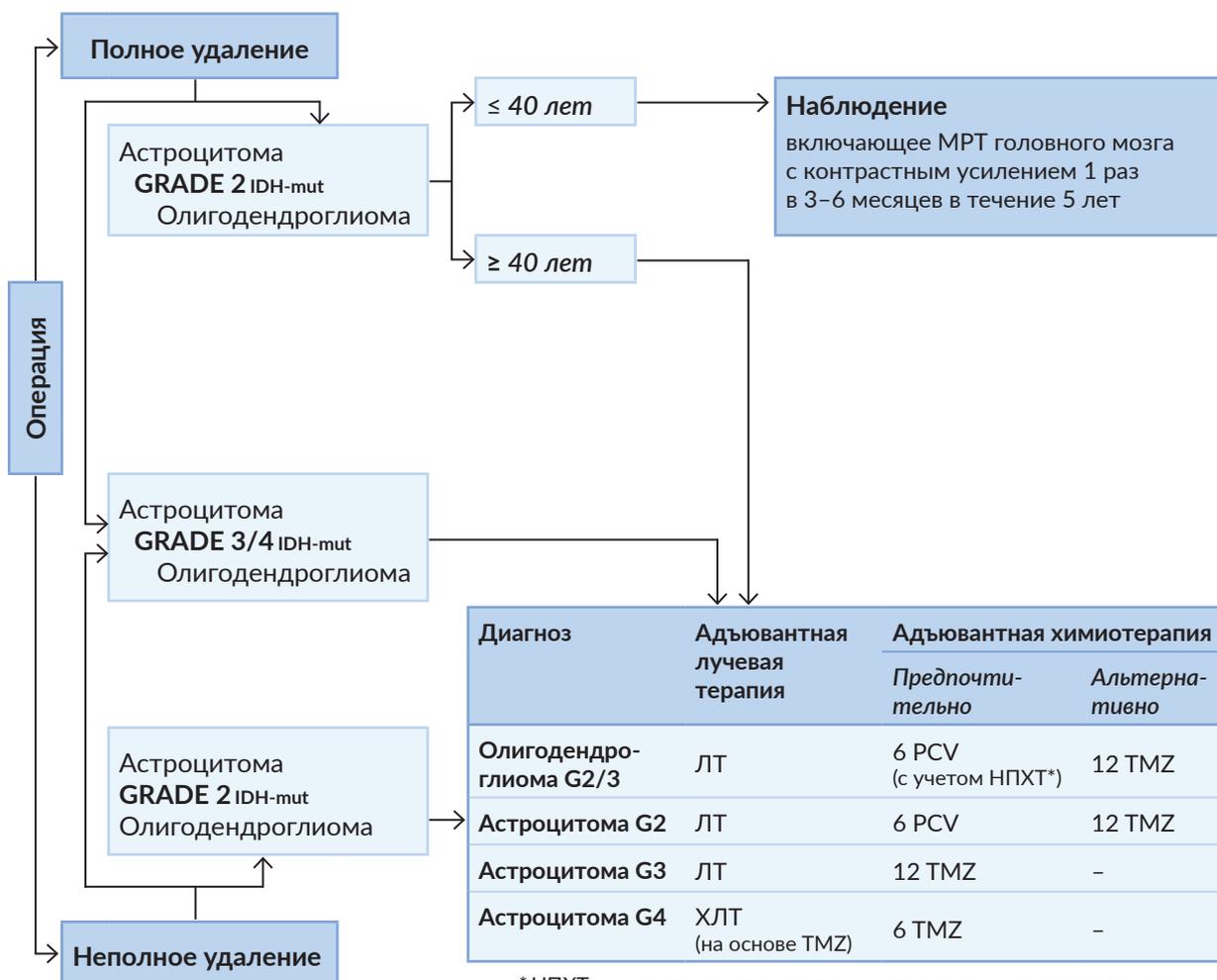
Данный тип опухолей относится к неизлечимым и в большинстве случаев приводит к летальному исходу, однако для многих пациентов достижима длительная ремиссия заболевания. При этом важным является сохранение функционального статуса, так как большинство методов специального лечения при опухолях ЦНС связаны с высоким риском инвалидизации.

35.5.1. Лечение диффузных глиальных опухолей ЦНС с мутацией в гене *IDH*.

Алгоритм лечения диффузных глиальных опухолей ЦНС с мутацией в гене *IDH* представлен на рисунке 2.

35.5.1.1. Астроцитомы с мутацией в гене *IDH* (G2–4).

У пациентов с астроцитомами G2, которые удовлетворяют всем критериям низкого риска (тотальное удаление опухоли и возраст пациента менее 40 лет), после проведенного хирургического лечения оправдано динамическое наблюдение (МРТ-контроль раз в 3 месяца), а специальное лечение может быть отсрочено до прогрессирования заболевания.



* НПХТ – неоадьювантная полихимиотерапия назначается по решению консилиума у пациентов с верифицированным диагнозом **олигодендроглиомы** при мультифокальном росте опухоли и необходимости облучения большого объема (близкого или равного облучению всего головного мозга).

Рисунок 2 – Лечение пациентов с диффузными глиомами, IDHmut

В остальных случаях, у компенсированных пациентов (статус по шкале Карновского более 60) хирургическое лечение независимо от его объема должно сочетаться с лучевой терапией и химиотерапией.

Схема лучевой терапии для данного типа опухолей представлена в таблице 7.

По завершении ЛТ у пациентов с астроцитомой G2 и мутацией в гене IDH показано проведение химиотерапии: либо в режиме PCV 6 курсов (предпочтительно), либо 12 курсов терапии темозоломидом.

У пациентов с астроцитомой G3 и мутацией в гене IDH стандартное лечение после ЛТ включает 12 курсов МХТ темозоломидом.

У пациентов с астроцитомой G4 и мутацией в гене IDH тактика лечения соответствует таковой при глиобластоме и включает проведение одновременной ХЛТ с темозоломидом, с последующим назначением 6 курсов МХТ темозоломидом.

Монотерапия темозоломидом в послеоперационном режиме проводится у функционально декомпенсированных (менее 60 баллов по шкале Карновского)

пациентов и невозможности проведения ЛТ (при отсутствии противопоказаний к пероральной терапии темозоломидом).

35.5.1.2. Олигодендроглиомы с мутацией в гене IDH и коделецией 1p/19q.

У пациентов с олигодендроглиомами G2, которые удовлетворяют всем критериям низкого риска (тотальное удаление опухоли и возраст пациента менее 40 лет) оптимальным вариантом является послеоперационное динамическое наблюдение (МРТ-контроль раз в 3 месяца), а специальное лечение может быть отсрочено до прогрессирования заболевания.

Пациентам с олигодендроглиомами G2 из группы высокого риска, а также пациентам с олигодендроглиомами G3 проводится лучевая терапия и химиотерапия. Основным вариантом лечения в данной популяции принято считать адьювантную терапию в режиме PCV. Альтернативной схемой может быть монотерапия темозоломидом.

Схема лучевой терапии для данного типа опухолей соответствует схеме при астроцитомах G2 и представлена в таблице 7.

У пациентов с верифицированным диагнозом олигодендроглиомы при мультифокальном росте опухоли и необходимости облучения большого объема (близкого или равного облучению всего головного мозга) по решению консилиума ведущих специалистов определяется возможность проведения неоадьювантной терапии в режиме PCV для снижения риска отсроченных нежелательных явлений лучевой терапии.

Монотерапия темозоломидом в адьювантном режиме проводится у функционально декомпенсированных (менее 60 баллов по шкале Карновского) пациентов и невозможности проведения ЛТ (при отсутствии противопоказаний к пероральной терапии темозоломидом).

Схемы химиотерапии представлены в таблице 4.

Таблица 4. Схемы терапии астроцитом и олигодендроглиом с мутацией в гене IDH

Одновременная ХЛТ	
Темозоломид 75 мг/м ² /сут внутрь ежедневно на фоне ЛТ (не более 49 дней)	
Последовательная лучевая и химиотерапия	
Темозоломид (12 курсов) Темозоломид 150–200 мг/м ² /сут внутрь в 1–5 дни 1 курса. Курсы терапии раз в 4 недели	Темозоломид (6 курсов)* Темозоломид 150–200 мг/м ² /сут внутрь в 1–5 дни 1 курса. Курсы терапии раз в 4 недели
PCV(6 курсов) Прокарбазин 60 мг/м ² /сут внутрь в 8–21 дни курса, Ломустин 110 мг/м ² /сут внутрь в 1-й день, Винкритсин 1,4 мг/м ² /сут (до 2 мг/сут) в/в в 8-й, 29-й дни курса. Курсы терапии раз в 6–8 недель	

* 6 курсов терапии проводятся у пациентов, получивших одновременную лучевую и системную терапию на основе темозоломида с G4 опухолями.

35.5.2. Лечение глиобластом *IDH*-дикого типа.

Всем пациентам с глиобластомой без мутации в гене *IDH* по возможности проводится определение статуса метилирования промотора *MGMT*.

В течение 14–56 дней после операции, у компенсированных пациентов в возрасте моложе 70 лет с суммой баллов по шкале Карновского более 60, оптимальным считается назначение одновременной лучевой терапии в режиме стандартного фракционирования с ежедневным назначением темозоломида (ХЛТ) с последующим переходом к адьювантной монотерапии темозоломидом в течение 6 месяцев.

Мультидисциплинарным консилиумом у компенсированных молодых пациентов без выраженной сопутствующей патологии, с установленным положительным статусом метилирования *MGMT*, может быть рассмотрен вопрос о назначении комбинации ломустина и темозоломида одновременно с началом ЛТ в стандартном режиме фракционирования, с последующим переходом к адьювантному назначению этой комбинации. При развитии grade 3 токсичности после 25 дня лучевой терапии должна быть произведена коррекция дозы препаратов, либо переход к адьювантной ХТ темозоломидом.

Таблица 5. Схемы терапии глиобластом без мутаций в гене *IDH*

Одновременная лучевая + системная терапия	
Предпочтительный режим	Альтернативный режим
<p>Темозоломид Темозоломид 75 мг/м²/сут внутрь на фоне ЛТ в течение всего курса лучевой терапии, но не более 49 дней</p>	<p>Темозоломид + Ломустин* Темозоломид 100 мг/м²/сут внутрь во 2–6-й дни ЛТ терапии, Ломустин 100 мг/м²/сут внутрь в 1-й день ЛТ. Переход к адьювантной терапии через 6 недель</p> <p>Темозоломид Темозоломид 75 мг/м²/сут внутрь на фоне ЛТ (исключая выходные и праздничные дни) в первые и последние 2 недели ее проведения</p>
Последовательная лучевая и системная терапия	
Адьювантная терапия	
Предпочтительный режим	Альтернативный режим
<p>Темозоломид* (6 курсов) Темозоломид 150 мг/м²/сут внутрь в 1–5-й дни 1 курса. Затем при приемлемой токсичности Темозоломид 200 мг/м²/сут внутрь в 1–5-й дни курса. Курсы терапии раз в 4 недели</p>	<p>Темозоломид + Ломустин (до 6 курсов)* Темозоломид 100 мг/м²/сут внутрь во 2–6 дни, Ломустин 100 мг/м²/сут внутрь в 1-й день. Курсы терапии раз в 6–7 недель.</p>

* 12 курсов терапии применимы у пациентов, не получавших одновременную лучевую и системную терапию на основе темозоломида.

Монотерапия темозоломидом в адъювантном режиме проводится у функционально декомпенсированных (менее 60 баллов по шкале Карновского) пациентов и невозможности проведения ЛТ (при отсутствии противопоказаний к пероральной терапии темозоломидом).

35.5.2.1. Паллиативная лучевая терапия у пациентов с олигодендроглиомами с мутацией в гене *IDH* и коделецией 1p/19q, астроцитомами с мутацией в гене *IDH* (G3-4) и глиобластомами *IDH*-дикого типа.

При невозможности проведения послеоперационного курса лучевой (химиолучевой) терапии вследствие неудовлетворительного общего статуса пациента (шкала Карновского 50–60 %) и/или большого объема опухолевого поражения головного мозга следует рассмотреть возможность паллиативной лучевой терапии. В зависимости от клинической ситуации при паллиативной лучевой терапии в объем облучения может включаться как весь головной мозг, так и зона опухоли локально. Схемы паллиативной лучевой терапии представлены в таблице 7.

35.5.3. Тактика лечения пациентов с рецидивом/прогрессированием диффузных глиом ЦНС.

У всех пациентов с выявленным локальным рецидивом/прогрессированием диффузных глиом ЦНС рассматривается возможность проведения повторного хирургического вмешательства. Целесообразность оценивается нейрохирургом с учетом резектабельности процесса, молекулярно-генетических и морфологических характеристик опухоли, клинического течения болезни, наличия периперационных рисков.

При невозможности повторного хирургического вмешательства по поводу локального рецидива/прогрессирования необходимо рассмотреть возможность повторного облучения (ДЛТ в режиме стандартного фракционирования либо гипофракционирования, радиохимию).

У пациентов с удовлетворительным функциональным статусом, по каким-либо причинам не прошедших адъювантное лечение по поводу первичной опухоли, показано проведение лечения по алгоритмам, описанным для соответствующего варианта глиомы (схемы терапии в соответствующих главах).

При мультифокальном/диффузном характере рецидива/прогрессирования, а также невозможности применения методов локального контроля, пациенты с сохраненным функциональным статусом направляются на консультацию онколога-химиотерапевта и врача паллиативной помощи. В системной терапии рецидива/прогрессирования диффузных глиом ЦНС используются схемы, приведенные в таблице 6.

Таблица 6. Схемы системной терапии в случаях рецидива/прогрессирования диффузных глиом

Предпочтительный вариант
<p>Темозоломид Темозоломид 150 мг/м²/сут внутрь в 1–5-й дни 1 курса. Затем при приемлемой токсичности Темозоломид 200 мг/м²/сут внутрь в 1–5-й дни курса. Курсы терапии раз в 4 недели</p>

Окончание таблицы 6

ТемозоломидТемозоломид 50 мг/м²/сут внутрь**PCV**

Прокарбазин 60 мг/м²/сут внутрь в 8–21-й дни курса,
 Ломустин 110 мг/м²/сут внутрь в 1-й день,
 Винкритсин 1,4 мг/м²/сут (до 2 мг/сут) в/в в 8-й, 29-й дни курса.
 Курсы терапии раз в 6–8 недель

Ломустин

Ломустин 100 мг/м² внутрь в 1-й день.
 Курсы терапии раз в 42 дня

Кармустин

Кармустин 100 мг/м² внутрь в 1-й день.
 Курсы терапии раз в 42 дня

Иринотекан

Иринотекан 125 мг/м² внутрь в 1-й, 8-й, 15-й, 22-й дни.
 Курсы терапии раз в 42 дня

Карбоплатин

Карбоплатин AUC 5.
 Курсы терапии раз в 21–28 дней

35.6. ЛЕЧЕНИЕ ОТГРАНИЧЕННЫХ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЦНС

К отграниченным глиальным опухолям головного мозга относятся пилоцитарная астроцитома, высокозлокачественная астроцитома с пилоидными признаками, плеоморфная ксантоастроцитома, субэпендимальная гигантоклеточная опухоль, хордоидная глиома, астробластома. Данные опухоли отличаются от диффузных глиальных опухолей отграниченным ростом и более благоприятным прогнозом.

Хирургическое лечение является основным вмешательством в данной группе пациентов. Ввиду редкости данных опухолей необходимость адьювантного лечения и тактика при прогрессировании заболевания определяется консилиумом специалистов (нейрохирург, радиационный онколог, химиотерапевт, врач лучевой диагностики).

35.7. ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ СТВОЛА ГОЛОВНОГО МОЗГА И БАЗАЛЬНЫХ ЯДЕР

При данном типе опухолей на первом этапе рассматривается хирургическое вмешательство (биопсия либо удаление). После получения морфологического подтверждения лечение проводится в соответствии с рекомендациями, приведенными в соответствующих разделах для конкретного типа опухоли. При невозможности хирургического вмешательства тактика лечения определяется консилиумом специалистов (нейрохирург, радиационный онколог, химиотерапевт, врач лучевой диагностики).

35.8. ЛЕЧЕНИЕ ЭПЕНДИМОМ

Эпендимомы могут поражать любой отдел ЦНС и классифицируются исходя из анатомического расположения и молекулярно-генетических характеристик. При этом выделяют 3 группы опухолей:

- 1) субэпендимома G1;
- 2) миксопапиллярная эпендимома G2;
- 3) эпендимома G2 и G3 (супратенториальная, инфратенториальная, спинальная).

Для всех эпендимом первичным вмешательством является максимально полная безопасная резекция, однако в случае субэпендиомы без клинических проявлений и без признаков роста по данным МРТ в динамике, возможно наблюдение.

Для всех эпендимом (за исключением субэпендимом) необходимо уточнить распространенность опухоли в ЦНС. Для этого проводится МРТ головного и спинного мозга с КУ и цитологическое исследование СМЖ.

После проведенной операции решается вопрос о необходимости лучевой терапии. При поражении спинного мозга (Spine +) проводится краниоспинальное облучение. При отсутствии поражения (Spine -) проводится только локальное облучение. При тотальном удалении супратенториально расположенной опухоли G1-2, которое подтверждено при МРТ-исследовании, а также отсутствии поражения спинного мозга и опухолевых клеток в СМЖ, возможно ограничиться динамическим наблюдением за пациентом.

Тактика лечения спинальных эпендимом соответствует тактике лечения внутричерепных эпендимом.

Схемы лучевой терапии при эпендимоммах представлены в таблице 7.

При рецидиве/прогрессировании эпендимом рассматривается повторное хирургическое вмешательство и лучевая терапия, в том числе стереотаксическая. При невозможности проведения данных вмешательств тактика определяется консилиумом специалистов (нейрохирург, радиационный онколог, химиотерапевт, врач лучевой диагностики).

35.9. ЛЕЧЕНИЕ ЭМБРИОНАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЦНС

Максимально полная безопасная резекция является ключевым вмешательством в данной подгруппе пациентов.

Цитологическое исследование СМЖ и МРТ всего спинного и головного мозга с КУ проводятся всем пациентам при отсутствии противопоказаний.

В определении прогноза заболевания и тактики послеоперационной терапии основную роль играет выделение прогностических групп риска с учетом молекулярно-генетических особенностей конкретной опухоли.

Ввиду редкости данной патологии тактика лечения заболевания после проведенной хирургической резекции определяется консилиумом специалистов (нейрохирург, радиационный онколог, химиотерапевт).

35.10. ЛЕЧЕНИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ СПИННОГО МОЗГА

Опухоли спинного мозга в зависимости от анатомического расположения подразделяются на интрадуральные (среди которых выделяют интрамедуллярные и экстрамедуллярные) и экстрадуральные. Вопрос об объеме хирургического вмешательства при опухолях спинного мозга определяется нейрохирургом с учетом индивидуальных особенностей пациента и конкретной опухоли (учитывается имеющийся функциональный статус и риски вмешательства).

Послеоперационная тактика зависит от морфологической принадлежности опухоли и соответствует тактике для аналогичных опухолей, локализованных в головном мозге. При невозможности хирургического вмешательства тактика определяется консилиумом специалистов (нейрохирург, радиационный онколог, химиотерапевт, врач лучевой диагностики).

35.11. ЛЕЧЕНИЕ МЕНИНГИОМ

Первичное лечение менингиом базируется на сочетании хирургической резекции и лучевой терапии. Приоритетным является максимально полное безопасное удаление опухоли с прилежащим матриксом. При неполной хирургической резекции рассматривается проведение адъювантной лучевой терапии, в том числе стереотаксическое облучение.

В некоторых случаях (соматические противопоказания к операции, труднодоступная локализация опухоли) при типичной рентгенологической картине менингиомы возможно проведение лучевой терапии в качестве первичного метода, преимущество имеет стереотаксическое облучение.

В зависимости от морфологической принадлежности выделяют доброкачественные менингиомы (G1), атипические менингиомы (G2) и анапластические менингиомы (G3).

При доброкачественных менингиомах G1, в случае макроскопически полной резекции опухоли, проводится наблюдение. При неполной резекции рассматривается вопрос о проведении стереотаксической лучевой терапии.

При анапластических менингиомах G3 проводится адъювантная лучевая терапия вне зависимости от степени резекции опухоли. При атипических менингиомах G2, в случае макроскопически полной резекции опухоли, необходимость адъювантной лучевой терапии решается индивидуально.

Схемы лучевой терапии при менингиомах представлены в таблице 7.

При рецидиве/прогрессировании менингиом рассматривается повторное хирургическое вмешательство и лучевая терапия, в том числе стереотаксическая. При невозможности проведения данных вмешательств тактика определяется консилиумом специалистов (нейрохирург, радиационный онколог, химиотерапевт, врач лучевой диагностики).

35.12. ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ ПАРЕНХИМЫ ШИШКОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В пинеальной области наиболее часто возникают два типа опухолей: 1) герминоклеточные опухоли и 2) опухоли паренхимы шишковидной железы. Всем пациентам при выявлении на МРТ/МСКТ опухоли пинеальной области необходимо выполнение исследования крови на АФП, β -ХГЧ.

К опухолям паренхимы шишковидной железы относятся пинеоцитомы Grade II, пинеобластомы Grade IV, опухоли паренхимы шишковидной железы с умеренной дифференцировкой. На первом этапе рассматривается проведение хирургического вмешательства (биопсия либо удаление опухоли), при наличии окклюзионной гидроцефалии проводятся шунтирующие операции. Тактика послеоперационного лечения, а также тактика в ситуациях, когда хирургическое вмешательство невозможно, определяется консилиумом специалистов (нейрохирург, радиационный онколог, химиотерапевт) ввиду редкости данной патологии.

35.13. ГЕРМИНОКЛЕТОЧНЫЕ ОПУХОЛИ ЦНС

Герминоклеточные опухоли ЦНС наиболее часто встречаются в пинеальной области, в ряде случаев также возможно поражение sellarной области. При этом одновременное вовлечение пинеальной и sellarной областей («бифокальное поражение») является патогномоничным для герминомы. Всем пациентам при подозрении на герминоклеточные опухоли необходимо выполнение исследования крови на АФП, β -ХГЧ. При повышении данных показателей, а также в случаях «бифокального поражения», проведение биопсии не требуется. Во всех остальных случаях рассматривается вопрос о проведении биопсии. При наличии окклюзионной гидроцефалии проводятся шунтирующие операции. Тактика лечения после подтверждения диагноза определяется консилиумом специалистов (нейрохирург, радиационный онколог, химиотерапевт) ввиду редкости данной патологии.

35.14. ЛЕЧЕНИЕ КРАНИОФАРИНГИОМ

При тотальном удалении краниофарингиомы проводится динамическое наблюдение за пациентом. Локальная лучевая терапия, в том числе стереотаксическое облучение проводится после частичного удаления опухоли, биопсии или опорожнения опухолевой кисты.

35.15. ЛЕЧЕНИЕ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

У пациентов с метастазами в головном мозге проводится хирургическое, лучевое (в том числе стереотаксическое облучение), комбинированное и комплексное лечение.

Возможность проведения хирургической резекции рассматривается нейрохирургом при наличии в головном мозге от 1 до 3 метастазов (при этом проводится

симультанное или этапное удаление опухолей). При множественном метастатическом поражении и наличии одного крупного метастаза (более 3 см) рассматривается возможность удаления крупного очага с последующей лучевой терапией либо радиохирургией. При локализации или распространении метастаза(ов) на подкорковые центры и ядра, а также другие жизненно важные структуры головного мозга, травматизация которых сопряжена с высоким риском фатальных осложнений, хирургическое лечение не показано.

Тактика лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга и активным системным опухолевым процессом определяется консилиумом (нейрохирург, радиационный онколог, химиотерапевт, врач лучевой диагностики).

Стереотаксическое облучение может проводиться у пациентов с функциональным статусом по шкале Карновского ≥ 70 % при стабильном экстракраниальном опухолевом процессе, либо наличии резервов системной терапии при экстракраниальном прогрессировании. Показаниями к проведению стереотаксического облучения являются:

- наличие метастазов (до 10 очагов) с максимальным диаметром до 3 см (при проведении радиохирургии) или до 5 см (при проведении фракционированной стереотаксической лучевой терапии либо адаптивной радиохирургии) без признаков гидроцефалии и/или выраженной внутричерепной гипертензии;
- после хирургического лечения крупного метастаза и наличия до 10 оставшихся после операции метастатических очагов, подходящих для проведения радиохирургического лечения;
- наличии интракраниальных рецидивов после облучения всего головного мозга, хирургического лечения или стереотаксической радиотерапии.

35.15.1. Лечение одиночных метастазов в головном мозге (≤ 3):

- хирургическое удаление метастаза (метастазов) \pm облучение всего головного мозга или локальное облучение ложа удаленного метастаза (метастазов) и оставшихся метастазов;
- стереотаксическая лучевая терапия или радиохирургия \pm облучение всего головного мозга;
- облучение всего головного мозга (при технической невозможности хирургического удаления и проведения радиохирургии) или симптоматическое лечение (при неудаляемых метастазах, неконтролируемых экстрацеребральных метастазах, индексе Карновского < 70).

35.15.2. Лечение множественных метастазов в головном мозге (> 3):

- радиохирургическое лечение при числе очагов до 10; при числе очагов > 10 — облучение всего головного мозга либо радиохирургическое лечение при радиорезистентных опухолях (при статусе по шкале Карновского ≥ 70 %, стабилизации экстракраниального процесса либо наличии резерва системной терапии при экстракраниальном прогрессировании);

- хирургическое удаление угрожающего жизни метастаза в головном мозгу с последующим проведением стереотаксической радиотерапии/радиохирургии оставшихся метастазов или облучение всего головного мозга (при отсутствии или контролируемых экстракраниальных метастазах, индексе Карновского ≥ 70);
- при наличии лептоменингеального поражения – облучение всего головного мозга либо симптоматическое лечение.

Стандартные дозы при облучении всего головного мозга находятся в диапазоне 20–37,5 Гр, подводимых за 5–15 фракций. Наиболее распространенные схемы лечебной терапии представлены в таблице 7. При улучшении состояния пациента после облучения всего головного мозга возможно решение вопроса о проведении локального облучения резидуальных метастатических очагов до суммарной очаговой дозы, эквивалентной 60 Гр за весь курс лучевого лечения. Облучение может проводиться либо локальными полями в условиях 3D-планирования, либо при наличии соответствующего радиотерапевтического оборудования с использованием стереотаксической радиохирургии.

При продолженном росте метастазов в головном мозге вопрос о тактике специального лечения (хирургическое, лучевое, химиотерапевтическое) решается консилиумом в составе врача-нейрохирурга, врача-радиационного онколога и врача-онколога-химиотерапевта индивидуально для каждого пациента.

35.16. ЛИМФОМЫ

Лимфомы ЦНС – разнородная группа неходжкинских лимфом.

Выделяют две большие категории заболевания – первичная лимфома ЦНС и вторичное поражение ЦНС лимфомой. При подозрении на лимфому ЦНС необходим тщательный сбор анамнеза (в том числе с оценкой наличия симптомов интоксикации) и оценка ВИЧ-статуса.

У всех пациентов, при отсутствии противопоказаний, выполняется биопсия опухоли, так как подтип лимфомы является основным фактором выбора оптимальной терапии. Во всех случаях перед проведением биопсии должны быть исключены глюкокортикостероиды, а противоотечная терапия базируется на осмодиуретиках. Добавление глюкокортикостероидов оправдано по жизненным показаниям. У некоторых пациентов лимфомы ЦНС вызывают выраженный масс-эффект в головном мозге, что требует удаления угрожающего очага.

После получения морфологической верификации лимфомы ЦНС проводится посистемное обследование (18ФДГ ПЭТ/КТ и/или МСКТ всего тела с контрастным усилением). У ВИЧ-позитивных пациентов с поражением головного мозга, посистемное обследование выполняется при наличии клинических признаков системного поражения (ввиду редкости экстракраниальных очагов в данной группе пациентов).

Все пациенты с ВИЧ-инфекцией и подозрением на лимфому ЦНС должны быть консультированы врачом-инфекционистом для определения необходимого дополнительного обследования и решения вопроса о начале антиретровирусной и антипротозойной терапии.

В лечении лимфом ЦНС используют следующие подходы. У компенсированных пациентов без выраженной сопутствующей патологии в возрасте младше 60 лет в первую очередь должен быть рассмотрен вариант системной терапии на основе высокодозного метотрексата. Включение ритуксимаба в схемы терапии необходимо у пациентов с CD20+ В-клеточным происхождением опухолевого клона.

При исходно низком функциональном статусе по шкале Карновского (менее 40 и клиренсом креатинина менее 50 мл/мин) показана краниальная лучевая терапия (схема облучения указаны в таблице 7).

У пациентов, не достигших санации ликвора после 2 курсов с высокодозным метотрексатом (при выявлении клеток лимфомы в спинномозговой жидкости), последующие курсы терапии проводятся с интратекальным введением цитостатиков (метотрексат, цитарабин ± дексаметазон).

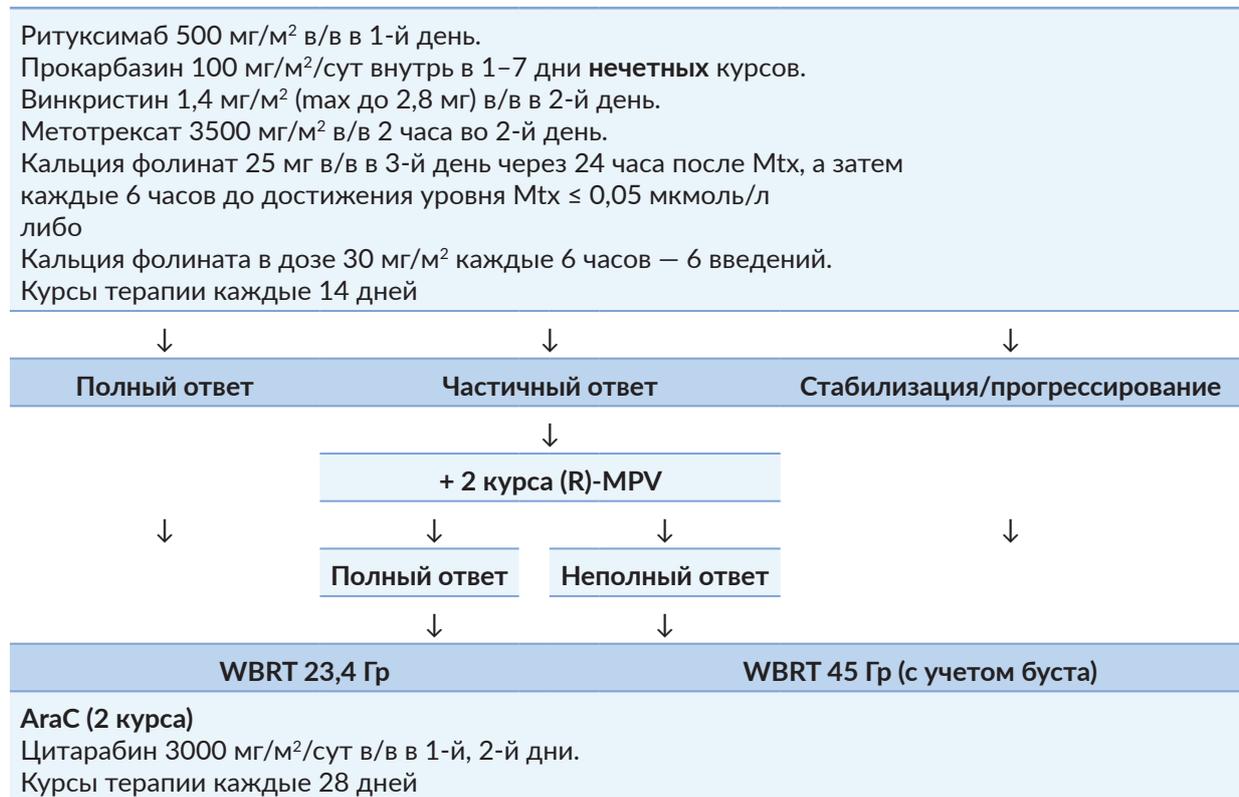
У пациентов с плохим функциональным статусом или у пациентов старше 60 лет возможно проведение противоопухолевой терапии без высокодозного метотрексата (например, ломустин / прокарбазин / метотрексат / метилпреднизолон, терапия на основе темозоломида).

Интратекальное введение цитостатиков может быть частью лечебных циклов, в ситуациях, когда высокодозный метотрексат не использовался.

Предпочтительные режимы системной терапии.

Протокол (R)-MTX-AraC включает проведение 4–6 курсов химиотерапии с интервалами 2–3 недели:

Протокол (R)-MPV-AraC



- ритуксимаб 375 мг/м² внутривенно 1-й день;
- метотрексат 3,5 г/м² внутривенно в течение 2 ч 1-й день;
- лейковорин 30 мг/м² 4 раза в сутки внутривенно через 24 ч после начала введения метотрексата, 6 введений;
- цитарабин 2 г/м² каждые 12 часов внутривенно 2–3-й дни (4 введения).

При введении метотрексата помимо гипергидратации (инфузионная терапия 2 л/м² в/в, прегидратация 6–8 ч) проводится ощелачивание мочи под контролем рН, который должен быть на уровне $\geq 7,4$ в течение всего периода введения и выведения препарата.

Через 24 ч от начала введения метотрексата начинается введение антидота — кальция фолината в дозе 30 мг/м² каждые 6 часов — 6 введений. Доза кальция фолината корректируется в зависимости от скорости выведения метотрексата рисунок 1.

За 30 минут до начала каждого введения цитарабина внутривенно струйно вводится пиридоксина гидрохлорид 150 мг/м²; в дни введения цитарабина обязательно назначаются глазные капли с кортикостероидами (6 раз в день) и физиологическим раствором в виде глазных капель (6 раз в день), которые чередуются с каплями с кортикостероидами.

При достижении полной регрессии мультидисциплинарным консилиумом с участием специалистов центра трансплантации костного мозга (МНПЦ ХТиГ) определяется целесообразность проведения консолидирующей высокодозной химиотерапии с поддержкой аутоГСК.

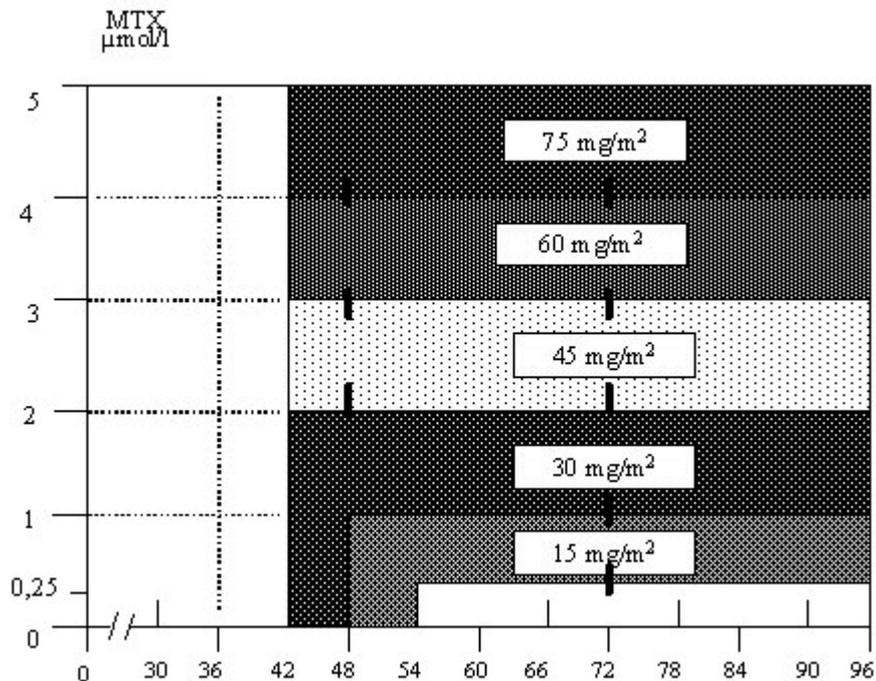


Рисунок 3 — Схема назначения антидота — кальция фолината в зависимости от уровня МТХ в сыворотке крови

Лечение рецидивов заболевания:

Тактика лечения определяется мультидисциплинарным консилиумом. Одним из вариантов лечения, в том числе ранних рецидивов может быть режим (R)-DeVIC, циклы на основе цитарабина, темозоломида.

(R)-DeVIC

- Ритуксимаб 375 мг/м² в/в в 0-й день;
- Карбоплатин 300 мг/м² в/в в 1-й день;
- Дексаметазон 40 мг в сутки в 1–3 дни;
- Ифосфамид (+Месна) 1500 мг/м² в/в в 1–3 дни;
- Этопозид 100 мг/м² в/в в 1–3 дни.

35.17. ОБЕСПЕЧЕНИЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Лучевое лечение проводится на фоне назначения кортикостероидов (суточная доза определяется индивидуально).

При проведении лучевого лечения с использованием радикальных доз лучевой терапии оно должно проводиться на современных радиотерапевтических комплексах, обеспечивающих возможность объемного (3D) планирования и конформного облучения. Проведение паллиативного курса лучевой терапии у пациентов с множественным опухолевым поражением центральной нервной системы возможно на гамма-терапевтических установках.

При первичных опухолях головного мозга в случае невозможности выполнения хирургического вмешательства допускается проведение лучевой терапии без гистологической верификации диагноза (по решению консилиума в составе врача-нейрохирурга, врача-радиационного онколога и онколога после консилиума врачей лучевой диагностики).

Схемы дистанционной лучевой терапии основных форм опухолей ЦНС указаны в таблице 7.

Таблица 7. Схемы дистанционной лучевой терапии основных форм опухолей ЦНС

Гистологический тип опухоли	GTV, CTV	РОД, СОД (Гр)
Глиобластомы G4, олигодендроглиомы G3, астроцитомы с мутацией в гене <i>IDH</i> (G3–4) <ul style="list-style-type: none"> • «радикальная» лучевая терапия 	GTV на КТ: опухоль с зоной контрастного усиления и/или послеоперационная киста; на МРТ: опухоль с зоной контрастного усиления на T1 и гиперденсивной зоной на T2/Flair взвешенных снимках (локальные поля) CTV = GTV + 2 см — при полном удалении опухоли, + 3 см при частичном удалении опухоли, включая зону перифокального отека (расширенные поля) CTV = GTV + 1 см при полном удалении опухоли, + 2 см при частичном удалении опухоли (локальные поля)	РОД 2; СОД 46 или РОД 1,8; СОД 50,4 РОД 2; СОД 14 или РОД 1,8; СОД 9 (до СОД 59,4–60 Гр за весь курс лечения)

Продолжение таблицы 7

Гистологический тип опухоли	GTV, CTV	РОД, СОД (Гр)
• паллиативная лучевая терапия	Облучение всего головного мозга (если необходимо) CTV = весь головной мозг	РОД 3; СОД 30
	Локальное облучение опухоли (если возможно) GTV – опухоль с зоной контрастного усиления CTV = GTV + 2 см	РОД 3,4; СОД 34 РОД 5; СОД 25
Астроцитомы с мутацией в гене <i>IDH G2</i> , олигодендро- глиомы G2, нейрональные и смешанные нейроглиаль- ные опухоли	GTV = Объем опухоли с зоной контраст- ного усиления и/или послеоперацион- ная киста CTV = GTV + 1 см при полном удалении опухоли, + 2 см при частичном удале- нии опухоли	РОД 1,8; СОД 50,4–54
Менингиома G1	GTV = Объем опухоли с зоной контрастного усиления CTV = GTV + 0,5–1 см	РОД 1,8; СОД 50,4
Менингиома G2	GTV = Объем опухоли с зоной контрастного усиления CTV = GTV + 1–2 см	РОД 1,8; СОД 54
Менингиома G3	GTV = Объем опухоли с зоной контраст- ного усиления и/или послеоперацион- ная киста CTV = GTV + 2 см (до СОД 45–46 Гр), далее + 1 см (до СОД 59,4–60 Гр) при тотальном удалении и + 3 см (до СОД 45–46 Гр), далее + 2 см (до СОД 59,4–60 Гр) при частичном удалении	РОД 1,8–2; СОД 59,4–60
Эпендимомы (spine +), пинеобластома G4	Краниоспинальное облучение (КСО) CTV = Объем всего головного и спинно- го мозга (нижняя граница спинно-мозго- вого поля находится на уровне SIII) Локальное облучение GTV = Объем опухоли с зоной контраст- ного усиления либо послеоперацион- ная киста CTV = GTV + 1–2 см (отступ для опухо- лей основания черепа должен состав- лять 1 см; отступ для опухолей спинно- мозгового канала – 1,5–2 см)	РОД 1,8; СОД 36 РОД 1,8–2; СОД 18–23,4 (до 54–59,4 для головного мозга за весь курс лучевой терапии) и СОД 9 (до СОД 45 для спин- ного мозга за весь курс лучевой терапии)
Эпендимома (spine –)	GTV = Объем опухоли с зоной контраст- ного усиления и/или послеоперацион- ная киста CTV = GTV 1–2 см	РОД 1,8–2; СОД 54–59,4

Продолжение таблицы 7

Гистологический тип опухоли	GTV, CTV	РОД, СОД (Гр)
Эмбриональные опухоли (медуллобластома)	Краниоспинальное облучение (КСО) CTV = Объем всего головного и спинного мозга (нижняя граница спинно-мозгового поля находится на уровне SIII) Локальное облучение GTV = Объем опухоли с зоной контрастного усиления либо послеоперационная киста CTV = GTV + 1–2 см (отступ для опухолей основания черепа должен составлять 1 см; отступ для опухолей спинно-мозгового канала – 1,5–2 см)	РОД 1,8; СОД 36 РОД 1,8–2; СОД 18–19,8 (до 54–55,8 для головного мозга за весь курс лучевой терапии) и СОД 9 (до СОД 45 для спинного мозга за весь курс лучевой терапии)
Опухоли ствола головного мозга	GTV = Объем опухоли с зоной контрастного усиления CTV = GTV + 2 см	РОД 1,8; СОД 54
Опухоли гипофиза	GTV = Объем опухоли с зоной контрастного усиления CTV = GTV + 0,5 см (при планировании с использованием КТ и МРТ) либо + 1 см (при планировании с использованием только КТ)	РОД 1,8; СОД 50,4–54
Опухоли спинного мозга	GTV = Объем опухоли с зоной контрастного усиления CTV = GTV + 2–3 см	РОД 1,8; СОД 45–54
Первичные лимфомы ЦНС	При полной резорбции опухоли после системной терапии: CTV = Объем всего головного мозга (краниальное облучение)	РОД 1,8 СОД–23,4
	При неполной резорбции опухоли после системной терапии либо начале лечения с лучевой терапии: CTV = Объем всего головного мозга (краниальное облучение)	РОД 1,8–2 СОД 30–36
	GTV = Объем опухоли с зоной контрастного усиления CTV = GTV + 1–2 см (локальное облучение)	РОД 1,8 СОД 9–14,4 (до СОД 45 за весь курс лучевой терапии)
Герминоклеточные опухоли		
• диссеминированная по спинномозговой жидкости герминома	Краниоспинальное облучение (КСО) CTV=Объем всего головного и спинного мозга Локальное облучение:	РОД 1,8; СОД 30,6–36 РОД 1,8–2 Гр; СОД 9–19,8 (до 45–50 для головного мозга и до 45 для спинного мозга за весь курс лучевой терапии)

Окончание таблицы 7

Гистологический тип опухоли	GTV, CTV	РОД, СОД (Гр)
• недиссеминированная по спинномозговой жидкости герминома	Облучение желудочковой системы CTV = желудочковая система	РОД 1,8–2; СОД 21,6–24
	Локальное облучение GTV = Объем опухоли с зоной контрастного усиления (локальные поля) CTV = GTV + 2 см	РОД 1,8–2; СОД 16–23,4 (до 40–45 за весь курс лучевой терапии)
• негерминозная гермино-клеточная опухоль	Краниоспинальное облучение (КСО) CTV = Объем всего головного и спинного мозга	РОД 1,8; СОД 30,6–36 РОД 1,8–2 Гр ; СОД 18–28,8 (до 54–59,4 для головного мозга и до 45 для спинного мозга за весь курс лучевой терапии)
	Локальное облучение:	
Опухоли паренхимы шишковидной железы (Grade II–III), опухоли селлярной области	GTV = Объем опухоли с зоной контрастного усиления CTV = GTV + 2 см	РОД 2; СОД 54 или РОД 1,8; СОД 59,4
Метастатические опухоли головного мозга (при наличии метастатического поражения других органов вопрос о специальном лечении решается индивидуально)	CTV = Объем всего головного мозга	РОД 3; СОД 30 РОД 4; СОД 20–24
	При остаточном солитарном очаге возможно дополнительное локальное облучение: CTV= объем опухоли + 1 см	до СОД 50–60

Примечания:

GTV – видимый (определяемый при КТ и/или МРТ) объем опухоли.

CTV – клинический объем облучения. Включает GTV + объем возможного субклинического распространения опухоли.

PTV – планируемый объем облучения. Формируется путем добавления к CTV дополнительного объема с учетом погрешности при укладке пациента и планировании лучевого лечения. Обычно PTV = CTV + 0,5 см.

35.18. НАБЛЮДЕНИЕ, СРОКИ И ОБЪЕМ ОБСЛЕДОВАНИЯ

Наблюдение осуществляется врачом-онкологом по месту жительства, и наряду с оценкой клинических и неврологических данных включает систематическое выполнение МРТ головного мозга с контрастным усилением. При этом в обязательном порядке оценивается динамика опухолевого процесса с учетом данных предыдущих исследований (для оценки динамики используются критерии RANO – см. таблицу 8). Наиболее точное определение динамики возможно при использовании волюметрии (при возможности). При необходимости кратность обследования может быть изменена в зависимости:

35.18.1. При глиальных опухолях низкой степени злокачественности (G1–2) МРТ проводится 1 раз в 4–6 месяцев в течение первых трех лет, в дальнейшем — каждые 12 месяцев.

35.18.2. При глиальных опухолях высокой степени злокачественности (G3–4) МРТ проводится 1 раз в 3–4 месяца в течение первых двух лет, в дальнейшем — каждые 4–6 месяцев.

35.18.3. При первичной лимфоме МРТ головного мозга выполняется каждые 3–4 месяца в течение первых двух лет, каждые 6 месяцев — в течение третьего года и далее — ежегодно.

35.18.4. При медуллобластоме, эпендимоме, герминативно-клеточных опухолях, пинеобластоме выполняется МРТ головного мозга с контрастированием (каждые 3–4 месяца) и всех отделов спинного мозга (каждые 6 месяцев) в течение первых 2 лет, в течение 3-го и 4-го годов — 1 раз каждые 6 месяцев, далее — 1 раз в год.

35.18.5. Первый контрольный осмотр и МРТ-исследование выполняются через 1 месяц после завершения лучевой терапии.

35.18.6. После проведенной лучевой терапии могут развиваться постлучевые эффекты, которые включают псевдопрогрессирование опухоли и радиационный некроз. Под псевдопрогрессированием понимается увеличение накапливающей контрастный препарат части опухоли в области высокодозного облучения по данным контрольного МРТ. Данная ситуация характерна для глиальных опухолей G4 и чаще развивается в первые 6 месяцев после окончания лучевой терапии на фоне проводимой химиотерапии.

Формирование радионекроза связано с отсроченными эффектами облучения на опухолевые клетки и клетки здорового головного мозга и характеризуется появлением некротического объемного образования в пределах изодозных полей облучения.

Первичная терапия радионекроза включает прием ГКС в адекватных дозах, при их неэффективности рассматривается вопрос о хирургическом вмешательстве. В случае невозможности хирургического вмешательства и неэффективности ГКС при радионекрозе тактика обсуждается консилиумом специалистов (нейрохирург, радиационный онколог, химиотерапевт) и рассматриваются альтернативные подходы.

Для дифференциальной диагностики постлучевых эффектов и продолженного роста опухоли целесообразно выполнение дополнительных МРТ последовательностей, включающих МР-спектроскопию и МР-перфузию.

35.19. КРИТЕРИИ RANO

Для оценки эффективности лечения глиальных опухолей используют критерии RANO (таблица 8).

Таблица 8. Критерии RANO для оценки эффективности лечения глиальных опухолей

Степень регрессии	Критерии
Полная	Должны быть соблюдены все условия: полное исчезновение всех накапливающих КВ опухолей, сохраняющееся не менее 4 недель; отсутствие новых поражений; стабильные или уменьшающиеся не накапливающие КВ поражения (на T2-ВИ/FLAIR); пациент не принимает кортикостероиды (или принимает в физиологической заместительной дозе); клиническая симптоматика стабильна или с улучшением
Частичная	Должны быть соблюдены все условия: уменьшение суммы произведений двух максимальных взаимно перпендикулярных размеров всех измеримых накапливающих КВ опухолей $\geq 50\%$ по отношению к сканированию до лечения, сохраняющееся не менее 4 недель; нет прогрессирования неизмеримых поражений; отсутствие новых поражений; стабильные или уменьшающиеся не накапливающие КВ поражения (на T2-ВИ/FLAIR) по отношению к сканированию до лечения на той же или меньшей дозе кортикостероидов; клиническая симптоматика стабильна или с улучшением
Стабилизация	Должны быть соблюдены все условия: не подходит под критерии полной, частичной регрессии или прогрессирования; стабильные или уменьшающиеся не накапливающие КВ поражения (на T2-ВИ/FLAIR) по отношению к сканированию до лечения на той же или меньшей дозе кортикостероидов
Прогрессирование	Любое из следующих условий: увеличение суммы произведений двух максимальных взаимно перпендикулярных размеров накапливающих КВ опухолей $\geq 25\%$ по отношению к наименьшей сумме произведений, полученной до начала лечения (если опухоли не уменьшались) или при наилучшей регрессии, на стабильной или увеличивающейся дозе кортикостероидов; значительное увеличение не накапливающего КВ поражения на T2-ВИ/FLAIR по отношению к сканированию до лечения или наилучшей регрессии, на стабильной или увеличивающейся дозе кортикостероидов, не вызванное сопутствующими заболеваниями и последствиями самого лечения (постоперационные, постлучевые изменения, ишемия, инфекция и др.); любые новые поражения; явное нарастание клинической симптоматики, не обусловленное другими причинами, кроме опухоли, или изменением дозы кортикостероидов; явное прогрессирование неизмеримых поражений

Примечание:

При множественных накапливающих КВ опухолях рекомендуется включать в измерение от 2 до 5 опухолей наибольшего размера. К неизмеримым поражениям относят те, которые можно измерить лишь в одном направлении, образования с нечеткими границами или максимальным размером менее 1 см.

35.20. КРИТЕРИИ D. MACDONALD

При наличии противопоказаний для выполнения МРТ выполняется КТ головного мозга с контрастным усилением. В этом случае оценку эффективности лечения осуществляют с использованием критериев D. Macdonald (таблица 9).

Таблица 9. Критерии D. Macdonald для оценки эффективности лечения

Степень регрессии	Критерии
Полная	Должны быть соблюдены все условия: полное исчезновение всех накапливающих КВ опухолей, сохраняющееся не менее месяца; пациент не принимает кортикостероиды; неврологическая симптоматика стабильна или с улучшением
Частичная	Должны быть соблюдены все условия: уменьшение произведения двух максимальных взаимно перпендикулярных размеров накапливающей КВ опухоли $\geq 50\%$, сохраняющееся не менее месяца; кортикостероиды в стабильной или снижающейся дозе; неврологическая симптоматика стабильна или с улучшением
Стабилизация	Не подходит под критерии полной, частичной регрессии или прогрессирования и клинически стабильное состояние
Прогрессирование	Увеличение произведения двух максимальных взаимно перпендикулярных размеров накапливающей КВ опухоли $\geq 25\%$ или появление новых опухолей, или нарастание неврологических расстройств и кортикостероиды в стабильной или увеличивающейся дозе